

# Hormonalna terapia zastępcza a ciśnienie tętnicze krwi

## *Hormonal therapy and blood pressure*

Agnieszka Olszanecka, Danuta Czarnecka, Kalina Kawecka-Jaszcz

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz

Przegląd Menopauzalny 2009; 4: 212-218

### Streszczenie

W ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się wiele kontrowersji dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii hormonalnej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Szczególnie istotnym problemem jest wpływ terapii hormonalnej na układ krążenia. Biorąc pod uwagę, że w okresie po menopauzie istotnie wzrasta częstość występowania zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i jego powikłań, w tym udaru mózgu i zawału serca, stosowanie terapii hormonalnej w tej populacji kobiet wymaga szczegółowej i aktualnej wiedzy. Artykuł przedstawia aktualne dane dotyczące wpływu estrogenów na układ krążenia, roli menopauzy w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz wpływu różnych postaci terapii hormonalnej na ciśnienie tętnicze. Podsumowując, jednoznacznie nie zaleca się terapii hormonalnej w prewencji chorób układu krążenia u kobiet, natomiast każdorazowo podejmując decyzję o leczeniu młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym w celu złagodzenia objawów związanych z menopauzą, należy indywidualnie określić ryzyko sercowo-naczyniowe oraz zarówno potencjalne korzyści, jak i zagrożenia wynikające z takiej terapii.

**Słowa kluczowe:** menopauza, ciśnienie tętnicze, terapia hormonalna

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań, w tym choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu, istotnie zwiększa się u kobiet po menopauzie.

Związek między menopauzą a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem badań od wielu lat. Równolegle z oceną wpływu samej menopauzy na ciśnienie tętnicze toczy się dyskusja nad bezpieczeństwem stosowania terapii hormonalnej (*hormonal therapy* – HT) w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym, zwłaszcza u kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Powszechnie uważa się, że za wyższe wartości ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie odpowiada w pierwszej kolejności mniejsze stężenie estrogenów, nasuwa się więc wniosek, że uzupełnianie estrogenów po menopauzie powinno mieć korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Tymczasem dane z badań klinicznych nie dostarczają takich dowodów i stosowanie HT w profilaktyce sercowo-naczyniowej nie jest zalecane.

Ten złożony i istotny z praktycznego punktu widzenia problem wymaga omówienia zarówno w kontekście wpływu zmian zachodzących w układzie krążenia

w okresie menopauzy, związanych z wygasaniem hormonalnej funkcji jajników, jak i konsekwencji farmakologicznej interwencji w postaci HT na układ krążenia.

Poniższy artykuł stanowi przegląd aktualnych danych dotyczących wpływu estrogenów na układ krążenia, roli menopauzy w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz wpływu różnych postaci HT na ciśnienie tętnicze.

### Wpływ hormonów płciowych na ciśnienie tętnicze

Estrogeny działają poprzez stymulację specyficznych dla danej tkanki receptorów, ale mogą także wywoływać efekt natychmiastowy bez udziału receptora. Dotychczas zidentyfikowano 2 typy receptorów estrogenowych:  $\alpha$  i  $\beta$ , różniące się strukturalnie i funkcjonalnie [1]. Receptory te są rozmieszczone we wszystkich narządach organizmu, w komórkach serca i naczyń zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Receptory estrogenowe mogą być uaktywnione przez estrogeny, a przy nieobecno-

Adres do korespondencji:

dr med. **Agnieszka Olszanecka**, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 16, 31-501 Kraków, tel. +48 12 424 73 00, faks +48 12 424 73 20, e-mail: olszanec@su.krakow.pl

ści estrogenów także przez czynniki wzrostu tkanek [2]. Receptory dla estrogenów są czynnikami transkrypcyjnymi, które wiążą się z obszarami promotorowymi genów, zwiększając lub zmniejszając syntezę ich produktów. Oprócz genomowych, estrogeny wywierają działanie pozagenomowe, zwłaszcza w naczyniach, powodując natychmiastową reakcję rozkurczową. Naturalne estrogeny wykazują wpływ wazodylatacyjny także poprzez zwiększenie aktywności receptora ER $\beta$ . Ponadto, korzystnie modulują funkcję śródbłonna, zwiększając syntezę prostacykliny (PGI-2), aktywność syntazy tlenu azotu i uwalnianie tlenu azotu oraz hamując produkcję endoteliny [3–7]. Niegenomowe działanie estrogenów polega też na bezpośrednim wpływie na kanały jonowe wapniowe typu L i kanały potasowe. Blokując kanały wapniowe w ścianie naczynia, wykazują działanie naczyniorozszerzające, przypominające efekt hipotensyjny antagonistów wapnia [8].

Obok bezpośredniego wpływu na naczynia krwionośne, drugim mechanizmem wpływu estrogenów i progesteronu na systemowy opór naczyniowy i ciśnienie krwi może być ich oddziaływanie na układ renina-angiotensyna-aldosteron, który jest jednym z głównych determinantów napięcia naczyniowego oraz gospodarki wodno-elektrolitowej [9].

Estrogeny zwiększają ekspresję genu angiotensynogenu i podnoszą stężenie osocze angiotensynogenu [10]. U kobiet stosujących estrogeny doustnie obserwuje się 2–4-krotne zwiększenie stężenia angiotensynogenu we krwi w porównaniu z kobietami nieotrzymującymi HT. Wpływ estrogenów na stężenie reniny nie został w pełni określony, głównie z powodu trudności bezpośredniego pomiaru [11]. Schunkert i wsp. obserwowali mniejsze stężenie reniny u kobiet po menopauzie otrzymujących zarówno doustne, jak i przezskórne estrogeny w porównaniu z osobami nieleczonymi estrogenami [11], przy czym wartości ciśnienia nie różniły się między grupami. Inni autorzy uważają, że estrogeny zwiększają aktywność reninową osocza, powodując istotne zwiększenie syntezy angiotensyny I [12]. Nie musi to jednak oznaczać zwiększenia odpowiedzi presyjnej ze strony układu sercowo-naczyniowego. Estrogeny mogą bowiem przesunąć przemianę angiotensyny I w stronę korzystnej dla układu sercowo-naczyniowego angiotensyny 1–7, która jest potencjalnym stymulatorem syntezy i uwalniania naczyniorozszerzających prostaglandyn w komórkach mięśni gładkich naczyń [13, 14]. Estrogeny mogą również hamować aktywność enzymu konwertującego angiotensynę I do II, a także osłabiać działanie angiotensyny II poprzez zmniejszenie liczby lub zmniejszenie czułości receptorów angiotensyny II [15].

Brak wyraźnego hipotensyjnego wpływu estrogenów pomimo ich właściwości rozszerzających naczynia może częściowo wynikać ze współistniejącego zwiększenia objętości osocza. Zwiększenie objętości osocza

jest typowe dla okresu ciąży, ale obserwuje się je także u kobiet po menopauzie otrzymujących terapię estrogenową (*estrogen therapy* – ET) [16]. Zależne od estrogenów zwiększenie objętości płynów jest wtórne do wywołanej przez te hormony retencji sodu. U kobiet po menopauzie estradiol zmniejsza nerkowe wydalanie sodu i wody, nie wpływając na równowagę potasową, co sugeruje, że działanie to jest niezależne od mechanizmów związanych z aldosteronem [17]. Wydaje się więc, że właściwości naczyniorozszerzające estrogenów związane ze zmianami w układzie renina-angiotensyna-aldosteron mogą być kompensowane przez ich bezpośredni wpływ zwiększający retencję sodu. W efekcie nie obserwuje się zmian lub występują jedynie niewielkie zmiany ciśnienia krwi.

Istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego odgrywa współczulny układ nerwowy. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, że estrogeny są ważnym czynnikiem kontrolującym uwalnianie adrenaliny, a ich wpływ na aktywność  $\alpha$ -adrenergiczną jest dobrze poznany [18, 19]. O wpływie hormonów płciowych na aktywność układu autonomicznego świadczą także badania oceniające zmiany aktywności układu autonomicznego w czasie cyklu menstruacyjnego [20, 21] oraz u kobiet po menopauzie [22, 23].

Rossano i wsp. [24] zaobserwowali, że kobiety w okresie menopauzy mają zaburzoną równowagę autonomiczną, z przewagą aktywności układu sympatycznego, co wyrażało się obniżeniem składowej o wysokiej częstotliwości (*high frequency* – HF) oraz zwiększeniem stosunku składowej o niskiej częstotliwości (*low frequency* – LF) do HF. Po 4 mies. substytucji estrogenowej badacze obserwowali zwiększenie parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej, skojarzone ze zmniejszeniem stosunku LF do HF, sugerujące, że estrogeny redukują zwiększone napięcie układu autonomicznego u kobiet menopauzalnych, co wiąże się z potencjalnie korzystnym wpływem na funkcję układu sercowo-naczyniowego.

## Menopauza a ciśnienie tętnicze

W okresie okołomenopauzalnym dochodzi do spadku wytwarzania estrogenów, głównie estradiolu, w związku z czym zanika ich ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [25, 26]. Dlatego uważa się, że za większe wartości ciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie odpowiedzialne jest właśnie mniejsze stężenie estrogenów. Niedobór estrogenów doprowadza do zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami wazodylatacyjnymi a wazokonstrykcyjnymi, na korzyść tych ostatnich, co powoduje zwiększenie oporu naczyniowego [27]. Przyczyny występowania różnic zależnych od płci oraz wpływ menopauzy na ciśnienie krwi nie są do końca wyjaśnione. U kobiet po menopauzie stwierdza się zwiększoną odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na wysiłek i większe ciśnienie krwi w porówna-

niu z kobietami regularnie miesiączkującymi. Zmiany związane z menopauzą są jednak trudne do oceny, ponieważ zarówno menopauza, jak i ciśnienie krwi podlegają wpływom różnych czynników, takich jak masa ciała, palenie tytoniu czy przynależność do klasy społeczno-ekonomicznej [28–30].

Związek pomiędzy menopauzą a rozwojem nadciśnienia tętniczego jest przedmiotem badań od wielu lat. Dotychczasowe badania nie dostarczają jednoznacznych danych wskazujących na częstsze występowanie nadciśnienia u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

W badaniu prospektywnym z prawie 19-letnią obserwacją, obejmującym 9364 osoby, nie stwierdzono, aby menopauza była niezależnym od wieku czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [31]. Podobne dane pochodzą z badań Cifkovej i wsp., w których wykazano, że głównym czynnikiem determinującym wartości ciśnienia tętniczego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym jest wiek i wskaźnik masy ciała, a nie menopauza *per se* [32]. Tymczasem w największym do tej pory badaniu przekrojowym SIMONA, obejmującym 18 326 tys. kobiet z populacji włoskiej stwierdzono, że menopauza wiąże się z niewielkim (o 2 mm Hg), ale istotnym wzrostem ciśnienia tętniczego [33].

Na podstawie ponownej analizy badania prospektywnego populacji Framingham jej autorzy sugerują, że to nie menopauza jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a pierwotnie większe ryzyko sercowo-naczyniowe u młodszych kobiet (otyłych i z zaburzeniami gospodarki lipidowej) może powodować przedwczesną menopauzę i potęgować już wyjściowo zwiększone ryzyko chorób układu krążenia [30].

Biorąc pod uwagę, że średnia życia kobiet zbliża się do 80 lat, należy przyjąć, że ok. 1/3 przypada na okres po menopauzie. Z jednej strony, konieczne jest opracowanie programu profilaktyki oraz zaleceń propagujących zdrowy styl życia u młodych kobiet, który wpływa na opóźnienie wystąpienia menopauzy i zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Z drugiej strony, niezbędne jest określenie standardów postępowania w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym, z uwzględnieniem poprawy wykrywalności i kontroli czynników ryzyka, jak również wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia kobiet z już rozwiniętą chorobą niedokrwinną serca. Kobiety w wieku pomenopauzalnym są obciążone większym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia z powodu częstszego występowania głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej: wzrasta częstość zaburzeń gospodarki lipidowej, ryzyko zakrzepowe, zmniejsza się bezpośrednie korzystne działanie estrogenów na ścianę naczyniową, maleje podatność naczyń, wzrasta opór naczyniowy. Nie dziwi więc fakt, że duże nadzieje wiązano z wprowadzeniem HT w aspekcie profilaktyki chorób układu krążenia.

## Terapia hormonalna w profilaktyce chorób układu krążenia

Opublikowane w 1998 r. wyniki *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) były zaskoczeniem dla entuzjastów HT [34]. *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* było pierwszym dużym, prospektywnym, badaniem klinicznym z randomizacją, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo HT u kobiet pomenopauzalnych. Badana populacja obejmowała 2763 kobiety z udokumentowaną chorobą naczyń wieńcowych, które zrandomizowano do grupy z zastosowaniem skojarzonej HT lub grupy placebo. Obserwacja trwała średnio 4 lata. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami odnośnie do przyjętych punktów końcowych, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych czy niezałożonego zgonem zawału serca. Jednak po roku stosowania HT obserwowano zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Być może przyczyną tych wyników była zbyt mała grupa badanych kobiet lub zbyt krótki czas obserwacji. Jest również możliwe, że niekorzystne efekty obserwowane po pierwszym roku badania ograniczają się do małej grupy kobiet z czynnikiem V Leiden, niestabilną blaszką miażdżycową czy stosujących leki mogące wchodzić w interakcję z HT. Nie wiadomo również, czy podobnych wyników można oczekiwać, stosując inne preparaty estrogenowo-progestagenowe oraz w grupie kobiet bez choroby niedokrwiennej serca.

Wyniki kolejnych prób klinicznych są – dotychczas – zgodne z wynikami badania HERS i potwierdzają szkodliwość HT w profilaktyce chorób układu krążenia. Do badań tych należą: *Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial* (ERA) [35], *The Papworth HRT Atherosclerosis Study* [36], *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST) [37], *Coumadin Aspirin Reinfarction Study* (CARS) [38], *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial* (PEPI) [39], *Women's Health Initiative* (WHI) [40]. Zaplanowane na 15 lat badanie WHI, obejmujące 27 348 zdrowych kobiet po menopauzie, zostało przedwcześnie zakończone z powodu zwiększonej liczby incydentów wieńcowych, udarów mózgu, incydentów zakrzepowo-zatorowych i raka sutka u kobiet leczonych hormonami. W badaniu tym uczestniczyły kobiety, które nie przeżyły histerektomii i otrzymywały terapię skojarzoną oraz kobiety po histerektomii otrzymujące terapię estrogenową. Badanie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Próba kliniczna, w której zastosowano terapię estrogenowo-progestagenową, obejmowała 16 608 kobiet w wieku średnio 63 lat i została przerwana po 5,2 roku z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia raka sutka (ryzyko względne 1,26), rozwoju choroby wieńcowej (ryzyko względne 1,29), udaru mózgu (ryzyko względne 1,41) i zatorowości płucnej (ryzyko względne 2,13). Zaobserwowano natomiast zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka jelita grubego (ry-

zyko względne 0,63) i złamania szyjki kości udowej (ryzyko względne 0,66). Większość niekorzystnych zdarzeń wystąpiła w pierwszych 2 latach leczenia. Badanie obejmujące 10 739 kobiet po histerektomii (w wieku średnio 63 lat) przerwano po 6,8 roku leczenia estrogenami z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu (ryzyko względne udaru niedokrwinnego 1,44, krwotocznego 0,82). Nie obserwowano zmniejszenia ryzyka incydentów wieńcowych i śmiertelności ogólnej w grupie leczonej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwrócono uwagę na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań szyjki kości udowej i rozwoju raka sutka. Wyniki badania WHI wykazały, że terapia estrogenowo-progestagenowa przynosi więcej działań niepożądanych niż korzyści i potwierdziły brak celowości jej stosowania w profilaktyce pierwotnej choroby niedokrwiennej serca.

O ile nie ma aktualnie wątpliwości, że HT nie jest zalecana w profilaktyce chorób układu krążenia, to nadal jej wpływ na samo ciśnienie tętnicze jest przedmiotem kontrowersji.

### Terapia hormonalna a ciśnienie tętnicze

Większość dotychczasowych badań oceniających wpływ HT na ciśnienie tętnicze dotyczyła zdrowych kobiet. Badania prospektywne wykazały, że stosowanie naturalnych czy syntetycznych estrogenów, samych lub w skojarzeniu z progestagenami, u normotensyjnych, pomenopauzalnych kobiet nie wpływa na wartości ciśnienia.

W badaniu *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial* (PEPI) oceniano czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze w grupie 875 normotensyjnych, pomenopauzalnych kobiet w wieku 45–64 lat, zrandomizowanych do 5 grup, w których stosowano różne rodzaje HT lub placebo:

- skoniugowane estrogeny końskie (CEE),
- CEE + octan progesteronu (MPA) podawane cyklicznie,
- CEE + MPA podawane w terapii ciągłej,
- CEE + progesteron mikronizowany (MP) stosowane cyklicznie,
- placebo.

Po 3 latach obserwacji nie wykazano różnic w wartościach ciśnienia skurczowego czy rozkurczowego w żadnej z wymienionych grup w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [39].

W przeciwieństwie do wyników badań z zastosowaniem skoniugowanych estrogenów, badania wpływu 17β-estradiolu u normotensyjnych kobiet po menopauzie wykazały tendencję do obniżania ciśnienia [41–44].

Cagnacci i wsp. [42] oceniali wpływ 2-miesięcznej, przezskórnej terapii estrogenami (w dawce 50 µg/dzień) na wartości ciśnienia w całodobowej rejestracji w grupie kobiet po menopauzie oraz w grupie nieotrzymującej le-

czenia hormonalnego. Stwierdzili oni u kobiet otrzymujących estrogeny redukcję skurczowego, rozkurczowego i średniego ciśnienia w godzinach nocnych, natomiast nie obserwowali różnic dziennych wartości ciśnienia między grupami. Z kolei Seely i wsp. [43] badali wpływ przezskórnego estradiolu (2 plastry 0,1 mg stosowane 2 × w tygodniu) i dopochwowego progesteronu (300 mg na noc) na wartości ciśnienia w ciągu doby w grupie zdrowych kobiet po menopauzie. Stosowane przez autorów dawki estrogenów i progesteronu pozwalały na uzyskanie fizjologicznego poziomu tych hormonów, odpowiadającego okresowi przed menopauzą. Wspomniani wyżej autorzy, podobnie jak Cagnacci i wsp. [42], obserwowali znacząco mniejsze nocne wartości ciśnienia u kobiet leczonych estradiolem, jak i estradiolem z progesteronem w porównaniu z grupą placebo. W obu grupach leczonych hormonalnie zaznaczył się również trend do obniżenia ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w ciągu dnia, jednak tylko w grupie estradiolu średnie ciśnienie w ciągu dnia było znacząco niższe w porównaniu z placebo. Wartości ciśnienia mierzonego metodą konwencjonalną nie różniły się pomiędzy grupą otrzymującą HT a placebo, podobnie jak w badaniu PEPI [39].

Ponieważ istnieją dowody, że u kobiet częściej występuje „nadciśnienie białego fartucha” [45], oraz że nocne wartości ciśnienia mogą bardziej odpowiadać na działanie HT niż dzienne, jest możliwość, że nieduży, lecz ważny wpływ HT na ciśnienie tętnicze mógł zostać pominięty w badaniu PEPI, w którym pomiarów ciśnienia dokonywano metodą konwencjonalną.

Badania innych autorów z zastosowaniem przezskórnego estradiolu, oparte na wynikach 24-godzinnej rejestracji ciśnienia przyniosły podobne rezultaty. Przewlekłe stosowanie przezskórnego estradiolu w badaniu bez randomizacji i niekontrolowanym placebo, prowadziło do obniżenia wartości ciśnienia w nocy [41], a podawanie 17β-estradiolu z dodatkiem dydrogesteronu w 14.–28. dniu cyklu obniżało ciśnienie krwi w ciągu dnia po 12 mies. terapii [44].

Podsumowując, udokumentowano, że stosowane doustnie skoniugowane estrogeny lub doustny czy przezskórny estradiol również w skojarzeniu z progestagenem u normotensyjnych kobiet po menopauzie nie wpływają na ciśnienie lub obniżają jego wartości.

Znacznie mniej badań przeprowadzono u kobiet z nadciśnieniem tętniczym. Liczebność badanych grup nie była duża, a wyniki opublikowanych doniesień są zróżnicowane.

Tymczasem rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u kobiet okołomenopauzalnych i niska jakość życia w tym okresie sprawia, że niemały jest odsetek kobiet z nadciśnieniem, które mogą wymagać HT celem kompleksowej poprawy stanu zdrowia, a także jakości życia [25].

Manhem i wsp. [46] stwierdzili łagodny wpływ hipotensyjny przezskórnego estradiolu, powodujący obniżenie ciśnienia tętniczego w 24-godzinym monitorowa-



niu ciśnienia zarówno w czasie dziennej aktywności, jak i w czasie godzin nocnych.

Podobne wyniki uzyskali Kaya i wsp. w grupie 66 kobiet z łagodnym nadciśnieniem, stosujących doustną HT w leczeniu objawów wypadowych (1 mg mikronizowanego estradiolu w sekwencyjnym skojarzeniu przez 14 dni z 10 mg dydrogesteronu). Po 6 mies. obserwacji stwierdzono niewielki (średnie skurczowe ciśnienie tętnicze – 3 mm Hg), ale istotny spadek ciśnienia tętniczego krwi pod wpływem HT [47].

W badaniu własnym w grupie kobiet z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w rocznej obserwacji stwierdzono, że przezskórnie podawana HT (17 $\beta$ -estradiol i octan noretisteronu) nie wpłynęła w istotny sposób na wartości i zmienność ciśnienia tętniczego ocenianego w 24-godzinnej nieinwazyjnej rejestracji. Jednak po 3 mies. oraz po roku w grupie otrzymującej HT stwierdzono istotnie niższe ciśnienie skurczowe w godzinach nocnych. Ponadto stwierdzono tendencję do poprawy rytmu dobowego w podgrupie osób z rejestrowanym wcześniej zaburzonym profilem dobowym ciśnienia (tzw. *non-dippers*) [48, 49].

Brak istotnych różnic w wartościach i profilu dobowym ciśnienia tętniczego po 6 mies. przezskórnej terapii estradiolem i noretisteronem w pilotowym badaniu kobiet z nadciśnieniem tętniczym leczonych hipotensyjnie obserwowali także de Carvalho i wsp. [50].

Powyższe dane wzmacniają koncepcję pozytywnego wpływu HT w leczeniu pomenopauzalnych kobiet z nadciśnieniem tętniczym i mogą przynajmniej częściowo przyczyniać się do korzystnej oceny wpływu HT na układ sercowo-naczyniowy.

Niektórzy autorzy donoszą jednak o wzroście ciśnienia po zastosowaniu HT. Kornhauser i wsp. [51] po 90 dniach stosowania dożylniej HT w grupie 55 pomenopauzalnych kobiet z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, nie obserwowali zmian ciśnienia zarówno w grupie otrzymującej same estrogeny, jak i terapię skojarzoną (estrogeny + progesteron). W grupie otrzymującej placebo stwierdzono jednak spadek ciśnienia, który może wg autorów sugerować presyjne działanie HT. Również Akkad i wsp. [41] wykazali wzrost ciśnienia w niewielkiej grupie kobiet z nadciśnieniem zarówno po zastosowaniu doustnej, jak i przezskórnej HT. Istnieją niepotwierdzone sugestie, że u niektórych kobiet występują molekularne odmiany angiotensynogenu z wysokim powinowactwem do reniny, co w obecności estrogenów egzogennych może prowadzić do wzrostu angiotensyny II i w konsekwencji ciśnienia [52].

Należy podkreślić, że odpowiedź ciśnienia na estrogenową terapię zastępczą zależy od typu, dawki i drogi podania estrogenów. Po doustnym włączeniu estrogenowej terapii zastępczej występuje zależny od dawki i rodzaju estrogenów wzrost wątrobowej syntezy angiotensynogenu, czego nie obserwuje się po zastosowaniu terapii przezskórnej pozwalającej uniknąć efektu

„pierwszego przejścia”. Tłumaczy to różnice wpływu przezskórnej i doustnej hormonalnej terapii zastępczej na ciśnienie krwi w cytowanych badaniach.

Nie tylko droga podania, lecz również dawka estrogenów może decydować o różnych efektach terapeutycznych. Za niskie dawki estrogenów uznaje się 1 mg estradiolu stosowanego doustnie lub 25  $\mu$ g estradiolu uwalnianego w ciągu doby z plastra przy postaci przezskórnej. Wybór niskiej dawki estrogenu prowadzi do częściowej redukcji ryzyka hormonoterapii pomenopauzalnej i podnosi korzyści z jej stosowania [53]. W kontekście wyników badania HERS [34] oraz WHI [40] należy zaznaczyć, że dawki hormonów użyte w tych badaniach były zbyt wysokie dla wieku pacjentek.

Nowoczesna niskodawkowa, przezskórna terapia zastępcza może w dużo mniejszym stopniu wiązać się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, niemniej jednak nie ma na to na razie dowodów z dużych badań klinicznych.

Podsumowując, przeciwnie do środków antykoncepcyjnych, które mają tendencję do podwyższania ciśnienia, a u ok. 5% kobiet mogą być przyczyną nadciśnienia, naturalne i syntetyczne estrogeny stosowane w pomenopauzalnej HT, podawane w dawkach, które pozwalają na osiągnięcie fizjologicznego stężenia krążących hormonów nie wydają się być przyczyną nadciśnienia ani tendencji do podwyższania wartości ciśnienia.

Nadal nie wiadomo, czy HT może modyfikować efekty leczenia przeciwnadciśnieniowego, a przede wszystkim, czy nie osłabia działania leków hipotensyjnych oraz czy równoczesne leczenie hipotensyjne może zmieniać korzyści wynikające z HT. Należy dodać, że jeden z syntetycznych progestagenów, drospirenon, jest antagonistą receptorów dla aldosteronu i wykazuje działanie antymineralokortykoidowe [54]. Lek ten, stosowany w połączeniu z estradiolem w terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzalnym, wykazuje wyjątkowe działanie obniżające ciśnienie. Pozwala zredukować jego wartości również u kobiet, które otrzymują z powodu nadciśnienia enalapril – lek z grupy inhibitorów ACE [54–56]. Właściwości hipotensyjne drospirenonu wykazano również u kobiet z cukrzycą [56], nie wpływa on natomiast na wartości ciśnienia u kobiet normotensyjnych [58]. Należy podkreślić, że terapii hormonalnej, w skład której wchodzi drospirenon, nie powinno się stosować jako jedynej leczenia przeciwnadciśnieniowego. Niemniej skojarzenie takie może się okazać korzystne u kobiet z nadciśnieniem po menopauzie, które wymagają terapii hormonalnej z powodu objawów wypadowych.

Podsumowując, w świetle danych z dużych badań klinicznych oraz formułowanych na ich podstawie zaleceń [59], obecnie nie zaleca się stosowania HT w celu ochrony układu sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Wspólne stanowisko ginekologów i kardiologów dotyczące zwalczania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, w praktycznym ujęciu omawiające zagadnienie stosowania hormonalnej terapii zastępczej, jednoznacznie wskazuje na większe ryzyko stosowania HT u kobiet starszych, podkreślając, że nie należy jej stosować w tej grupie wiekowej. Jednocześnie należy pamiętać, że podejmując decyzję o leczeniu młodszych kobiet w okresie okołomenopauzalnym celem złagodzenia objawów związanych z menopauzą, należy indywidualnie określić ryzyko sercowo-naczyniowe oraz potencjalne korzyści, jak i zagrożenia wynikające z takiej terapii [60].

## Piśmiennictwo

1. Ogita H, Node K, Kitakaze M. The role of estrogen and estrogen-related drugs in cardiovascular diseases. *Curr Drug Metab* 2003; 4: 497-504.
2. Xing D, Nozell S, Chen YF, et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 289-95.
3. Sun X, Kumar S, Tian J, Black SM. Estradiol increases gtp cyclohydrolase expression via the nitric oxide mediated Activation of camp response element binding protein. *Endocrinology* 2009; 150: 3742-52.
4. Traupe T, Stettler CD, Li H, et al. Distinct roles of estrogen receptors alpha and beta mediating acute vasodilation of epicardial coronary arteries. *Hypertension* 2007; 49: 1364-70.
5. Cignarella A, Bolego C, Pelosi V, et al. Distinct roles of estrogen receptor-alpha and beta in the modulation of vascular inducible nitric-oxide synthase in diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 174-82.
6. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, et al. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 1999; 103: 401-6.
7. Yanes LL, Romero DG, Cucchiarelli VE, et al. Role of endothelin in mediating postmenopausal hypertension in a rat model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R229-33.
8. Sheng JZ, Arshad F, Braun JE, Braun AP. Estrogen and the Ca<sup>2+</sup>-mobilizing agonist ATP evoke acute NO synthesis via distinct pathways in an individual human vascular endothelium-derived cell. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C1531-41.
9. Ichikawa A, Sumino H, Ogawa T, et al. Effects of long-term transdermal hormone replacement therapy on the renin-angiotensin-aldosterone system, plasma bradykinin levels and blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2008; 8: 259-64.
10. Hassager C, Riis BJ, Strøm V, et al. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure. *Circulation* 1987; 76: 753-8.
11. Schunkert H, Danser AH, Hense HW, et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95: 39-45.
12. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 1999; 17: 405-11.
13. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8: 210-5.
14. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1044-7.
15. Tallant EA, Diz DI, Khosla MC, Ferrario CM. Identification and regulation of angiotensin II receptor subtypes on NG108-15 cells. *Hypertension* 1991; 17: 1135-43.
16. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 394-403.
17. Stachenfeld NS, Taylor HS, Leone CA, Keefe DL. Oestrogen effects on urine concentrating response in young women. *J Physiol* 2003; 552: 869-80.
18. Gisclard V, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Alpha adrenergic responses of blood vessels of rabbits after ovariectomy and administration of 17beta-estradiol. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 466-70.
19. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000; 85: 787-9, A9.
20. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R233-49.
21. Sato N, Miyke S, Akatsu J, Kumashiro M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. *Psychosom Med* 1995; 57: 331.
22. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszancka A, et al. The effect of short-term combined hormone replacement therapy on autonomic function in hypertensive postmenopausal women. *Adv Obstet Gynecol* 2000; 52: 355-60.
23. Czarnecka D, Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K, et al. Indices of autonomic nervous system activity in women with mild hypertension in the perimenopausal period. *Kardiologia* 2009; 67: 243-51.
24. Rosano GM, Patrizi R, Leonardo F, et al. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997; 80: 815-7.
25. Pośnik-Urbańska A, Kawecka-Jaszcz K. Hypertension in postmenopausal women – selected pathomechanisms. *Przegl Lek* 2006; 63: 1313-7.
26. van Berensteyn EC, van t Hof MA, De Waard H. Contributions of ovarian failure and aging to blood pressure in normotensive perimenopausal women: a mixed longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 947-55.
27. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918-23.
28. Portaluppi F, Pansini F, Manfredini R, Mollica G. Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 976-9.
29. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
30. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1776-83.
31. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens* 2008; 26: 1983-92.
32. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, et al. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens* 2008; 26: 1976-82.
33. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, et al. SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23: 2269-76.
34. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
35. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
36. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.
37. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
38. Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1-7.
39. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
40. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
41. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 97-103.

42. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, et al. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol* 1999; 276 (4 Pt 2): H1355-60.
43. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999; 33: 1190-4.
44. van Ijzsum FJ, van Baal WM, Kenemans P, et al. Ambulatory – not office – blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1147-52.
45. Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 729-33.
46. Manhem K, Ahlm H, Milsom I, Svensson A. Transdermal estrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 323-7.
47. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B, Akgün G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric* 2006; 9: 437-45.
48. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, et al. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 509-16.
49. Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, et al. The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR55-61.
50. de Carvalho MN, Nobre F, Mendes MC, et al. Low-dose transdermal hormone therapy does not interfere with the blood pressure of hypertensive menopausal women: a pilot study. *Blood Press Monit* 2008; 13: 277-83.
51. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Pérez-Lugue EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11:405-411.
52. Azizi M, Hallouin MC, Jeunemaitre X, et al. Influence of the M235T polymorphism of human angiotensinogen (AGT) on plasma AGT and renin concentrations after ethinylestradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4331-7.
53. Stetkiewicz T, Stachowiak G, Pawłowicz P i wsp. Niskodawkowa terapia hormonalna a generacja reaktywnych form tlenu. *Prz Menopauz* 2007; 3: 123-7.
54. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
55. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, et al. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816-22.
56. Preston RA, White WB, Pitt B, et al. Effects of drospirenone/17-beta-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797-804.
57. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-84.
58. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-27.
59. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
60. Collins P, Rosano G, Casey G, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman – a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.